

第8回「栄養とエイジング」国際会議 ―平均寿命と健康寿命が一致する社会の実現―（日時：2019年10月1日、2日）
参加者からの質問と講演者からの回答（Q & A集）

第8回「栄養とエイジング」国際会議の参加者からのご質問（当日の質問票でのご質問）と講演者から後日いただいた回答を、Q & A集としてまとめました。なお、一部のご質問については回答できなかったところがあります。予めご了承ください。

<セッション2：ILSI Japanの取り組み>

Q：発症するまで長期間を要する循環器疾患と糖尿病で、日本食の効果を無作為化対象試験で検討するのは困難です。長期観察研究は因果関係が不明です。しかし遺伝子を調べてメンデルランダム化解析を行えば因果関係が明確になるので推進してはどうでしょうか？

A：（佐々木先生）操作すべき遺伝子の種類が少ない場合はメンデルランダム化解析を行えばこの問題は回避できます。しかし、多い場合は技術的に難しいでしょう。また、遺伝子ではない環境因子、遺伝子が明らかになっていない個体差については現段階でもどうしようもありません。遺伝子以外にどこまで迫れるかがとても大きな壁ではないかと思えます。

Q：日本食全体を定義することが困難であったことはよく理解できます。かなりの数の日本人が納得できるような「日本食」のモデルを提示して、一成分でなく、「日本食」全体と健康との関わり合いを科学的に検証できる方法はあるのでしょうか？疫学的手法はできると思われませんが、別の科学的アプローチも考えうるのでしょうか？

A：（佐々木先生）「別の科学的アプローチ」は専門外なので、知識がございません。お許してください。

Q：食事バランスガイドを日本食の定義としている論文が多かったのですが、食事バランスガイドでは、主食・主菜・副菜の揃っているものは日本食だとは言っていません。食事バランスガイドを間違っただけで解釈していないのでしょうか？

A：（佐々木先生）私もまた、我々が引用した論文の中でも、「主食・主菜・副菜の揃っているものを日本食とする」と定義したものを「食事バランスガイド」としては言っ

いません。あくまでも「食事バランスガイド」の定義に則り、それを使った論文のみを「食事バランスガイドを日本食の定義としている論文」としました。

Q：辻先生が提案されている 1975 年日本食を基準にした考え方の日本食についてどう思っているか？

A：(佐々木先生) ひとつの良いアイデアだと思います。問題は「1975 年の食事データ」があまり現存しないことです。例を申し上げますと、国民栄養調査も生データは存在せず、集計された集計結果のみ存在するようです。この考え方をどこまで科学的に検証できるか？これがひとつの鍵になってくるかと思います。他のデータを発掘するなど、いろいろな努力が必要で有用かも知れません。

Q：日本食の定義が確立していない原因は日本の食事が発展的に変化しているからであり、それは決してネガティブなものではないと思います。そこで変化する日本の食習慣を帰納法的に分析して、日本の食の「健康要素」を抽出はできないでしょうか？

A：(佐々木先生) その通りです。静的な定義ではなく、動的な定義の必要性です。時系列的に病気と栄養を調べることが必要ではないでしょうか。しかし、例えば、国民栄養調査も生データは存在せず、集計された集計結果のみ存在するようです。そのために、このような動的な定義付けを行う科学的操作に限界があります。かつてわれわれの研究室でもこの作業に挑戦したことがあります。データが少なく統計学的に安定した結果が得られず断念したことがあります。日本は、栄養(食習慣)に関して、少なくとも 2050 年を目途として使えるデータを構築すべきでしょう。世界で最初に長寿社会を迎える人口規模の大きな国として、これは地球に貢献するデータとなることは確実です。

Q：地中海食のスコア表でいくつか日本食パターンを評価するとどうなるか、ある程度は共通になるのでは？

A：(佐々木先生) これはすでに当研究室で類似の研究を行い、論文化しています。Eur J Nutr. 2019 Aug;58(5):2037-2050. doi: 10.1007/s00394-018-1762-6. Epub2018 Jun 27. ご覧いただければ幸いです。

Q：中食は、健康を訴求していないと言っていました。このようなことがなぜ起きてしまったのでしょうか？

A：（坂田先生）減塩を訴求して成功したという会社はありませんでした。減塩を時間をかけて、行っている会社が多い。おいしさが損なわれないように上手に行っています。それを前面に出していません。「健康」が拒否されているのではなく、「健康を謳う食品・食事」が拒否されていると考えます。なぜなら、「野菜たっぷり中華丼」などは売れているからで、一方「減塩牛丼」は「健康的かも知れないが、おいしくなさそう」ということで売れなかったと企業は解析しているという事実があるからです。サラダの見た目を工業デザイナーにお願いしたりし、間接的な魅力づくりは成功しています。

A：（佐々木先生）イギリスのキャッシュという活動があります。大事なことは、全英のパンの食塩を10年かけて知らないうちに減らして、第三者機関がマーケットに出ている食塩の含有量・摂取量を測り続けたこと、疾病登録や死亡率を用いてハードアウトカムの疾病発症率を調べたこと、これらが独立に調べることで、静かなたくさんの企業の活動が、国民から見たら集合体として一塊で、減塩の効果は客観的に証明されました。企業が言わない努力と結果・動きを第三者が見ていくという活動を、同時に動かすこと、相補的に研究することの重要性があると思います。

A：（桑田先生）多くの消費者は体に良いと推奨される食事がそれまで習慣化している味覚からのずれを感じ、避ける方向の選択をしがちです。減塩、糖分の量の抑制などは多くの健康な食事が避けられる要因例です。中食で提供されるメニューでは食材、調理法など販売価格の制約が大きく、“美味しさ”を損なわず消費者に選択されるために“美味しさ”を付与する調理法、食材の加工法などに技術開発が必要でしょう。既に刷り込まれた“健康を訴求したメニューは割高で口に合わず不味い”とのイメージを、時間をかけて払拭していくことが求められるでしょう。表現する言葉も直接的なものではなく大衆の耳に心地よい言葉が選択されてきています。

Q： Do you have an IDEA of the % of people that are health conscious and those that are not considerate about their own health? (In Japan /The World/ other regions)
健康意識の高い人々の割合はどれくらいとお考えですか？そして、どれくらいの人々が自分の健康に関心がないか？（日本/世界/他の地域）

A：（桑田先生）健康に関心のある人とない人に一緒くたに施策を講じても結果は見えない。コンシャスな人は改善するが、ボトムラインの人にはばかりアプローチしても、トータルの結果には限界があります。若い人、食習慣の乱れた人など、カテゴライズしてターゲットに向けて、健康に通じる食習慣について、何をするかではなく、どうすれば良いか、世代間、食習慣に合ったメッセージの発信が必要です。カテゴライズすれば、テーラーメイドに近いアプローチが可能になってきます。

一般的にヘルスコンシャスな態度（ヘルスリテラシーとの類似する態度と理解しますが）は教育期間、養育環境、経済状況、年齢、性格などの影響を受けます。日本、世界で同じような傾向が見られると想定されます。地域の民度、地域のつながり、生活空間の状況等も影響すると考えられますが、東京都の下町の地域ではヘルスコンシャスな態度の住民が60%前後で、高所得者で、高学歴の住人が多く住む地域では、身体活動、健康診断受診率、適切な食事内容を習慣的に摂取する頻度が高いことが報告されています。幼少期からの食生活の教育（刷り込み）が重要と考えています。

<セッション3：個別化栄養（プレシジョン・ニュートリション）で拓く健康の未来>

Q：将来的には受診者ファーストな健康診断を行う場合に、最低限の変数はどの程度になるのでしょうか？（たとえば血圧を測らなくても血液もしくは尿だけで分かればストレスが少なく済むような気がしています。今回は2,000項目とかなり多い変数でしたが）

A：（井元先生）今回は、侵襲性の低い（ほぼ侵襲性のない）情報を用いて血液検査値など侵襲性のある、もしくは取得することに一定のコストを生じる変数を予測するというテーマでお話ししました。ご質問頂いている内容は少し異なる視点ですが、とても大切なことで、健康診断の受診者の負担を減らすことに繋がります。いくつの項目を計測するかということは、最終的に何を知りたいかという目的に依存してしまいます。講演で紹介しました弘前大学 COI のプロジェクト検診は、例えば糖尿病などの特定の疾患の予測を目的としたものではありません。さまざまな目的に対して解析を行うことの出来るデータプラットフォームとしての役割があるのでかなり網羅的なデータを取得しています。現在 50 程度の疾患を対象に、各疾患のリスクを予測するためにはどのような項目が必要か解析を進めています。このような解析から目的に対して必要な検査項目がエビデンスに基づいて定義されると思います。

Q：risk allele（疾患の発症リスクを高める対立遺伝子）をホモで持っていても予測誤差が 0 であったヒトの Z 因子（生活習慣）が理想的であるといえるのか？ そうでない場合、他の SNP がさらに関連しているのか？ あるいは、今回 Z に含まれていなかった項目が関与しているのか？ 上記の可能性がそれぞれどの程度の頻度で潜んでいるのか、数式で出せるでしょうか？

A：（井元先生）risk allele をホモで保有されていて、予測誤差がゼロになったということは、risk allele の情報でほぼ完全に予測が上手く行くようになったということになります。そのような方々の生活習慣がどのようなパターンなのかは見えていませんでしたので解析してみようと思います。SNP 情報を入れても予測が上手く行かないサンプルについては、その SNP 以外の遺伝的な影響なのか、それとも他の原因なのかの区別は難しいです。ただ、Z に含まれていない情報（Z とは独立な情報）が関与しているのだと思います。数式で表すことは難しいでしょうが、今回、総ビリルビンなどいくつかの予測誤差を独立に見ていますが、どのような項目が予測誤差に大きいのかを各サンプルでまとめ、そこから何らかの関係が見いだせると興味深いと思います。

Q：正しいシミュレーションには遺伝子だけでない補正が必要とのことですが、測定種には限界があると思います。例に出た腸内細菌の他、何が測定できれば、シミュレーションがひとまず回せそうだという予測はあるでしょうか？

A：（井元先生）腸内細菌叢は、食習慣・運動習慣を反映する1つの指標ですので、高精度なシミュレーションには是非加えたいと思っています。ただ、できるだけ簡便な検査で分かる項目で侵襲性の高い項目を予測したいので、計測にコストのかかる項目については毎回計測することなくシミュレーションできるようなモデルが適切だと思います。講演でお話した状態空間モデルは欠損値があっても上手く予測を行うことの出来る統計学的手法の1つです。

Q：地域全体の身体活動量を増やす取り組みで、1年で止めずに5年続けたのが重要だったということでしたが、1年の時点でその成功・失敗を予測する手掛かりとなる変化はありましたでしょうか？

A：（鎌田先生）事業（介入）計画段階で、ロジックモデルを整理しておくことが重要ではないでしょうか。1年後評価の結果、主要評価項目の行動（身体活動）が変えられなくても、短期指標として想定していたアウェアネス（気づき）と知識の高まりは確認出来ました。事業が「無駄」だったのではなく、じわりと地域レベルで変化が起こっていることが確認でき、「時間」が必要なのかも知れないという認識で合意し、継続に至りました。さらに3年後評価では、一部ではあるものの行動（柔軟運動）にもポジティブな方向に変化が見られたため、最終的な結論を得るために研究が継続されました。結果、5年間継続されたことで全体像として様々なことが明確なエビデンスとして分かりました。また、介入前・最中には質的な評価を地域住民やステークホルダーを対象に行っており、これらの中でもポジティブな反応が見られたことが継続の大きな要因でもあります。

Q：5年間の介入でようやく運動実施率が向上したとのことですが、運動実施率向上に最低限必要なのが5年という認識でしょうか？もう少し短い年数ではできないものでしょうか？食生活や睡眠といった他の習慣の変容に関して、期間がどれ位必要か、知見があれば教えてください。

A：（鎌田先生）介入の質・量（dose）、評価方法の精度（客観的 vs 主観的）などにより、変化検知に必要な期間は異なると考えられます。ただし、少なくとも、1年間で地域全体（市全体等）で運動実施率が上がったという質の高いエビデンスはレビューでは報告されていません。食生活や睡眠については、地域レベルの行動変容に関する知見は

あまり存じ上げませんが、英国の減塩政策もじわりじわりと長い時間をかけて戦略的に実施されたようですので、長期的な視点が必要という観点では、同じなのではないでしょうか。

Q：昨日のお話で食事では健康を訴求しない方が良いとありました。運動の場合もゲームなどではそうであると言っていました。Community—Wide では、初めに健康の知識を与えていると思います。この場合は、健康情報は有効なのでしょう吗？

A：（鎌田先生）ターゲット（対象）のインサイト（潜在的な欲求・やる気スイッチの源）は何か、が根本的に重要な観点であり、これに健康と行動（Target behavior:食や身体活動）を結び付けられるのであれば、健康を前に出した介入も有効と考えられます。雲南市の中高年者を対象とした事業では、腰痛・ひざ痛（＝健康要素）が地域行政の健康課題としても、地域住民（ターゲット）のインサイトとしても大きな意味を持っていたため、キーとなるメッセージに利用されました。

Q：概日リズムの個人差について教えてください（メカニズムなど）。時差ボケが出る人／出ない人など。ヒトでのみ確認されている生物時計の特徴の進化論的意義についてどうお考えですか（部分同調、Two Oscillator Model など）。

A：（山仲先生）概日リズムの個人差として報告されているのは時計遺伝子の SNIP やクロノタイプの違いといった遺伝的要因によるものがあります。時差ボケが出る人と出ない人については明確なエビデンスはありませんが、高齢になると東向きの時差ボケが長期化するとの報告があります。進化論的意義については私の方で明確な答えは持っておりません。

Q：ヒトには朝型（Morningness）、夜型（Eveningness）の幅広いリズムの個人差があります。例えば、CLOCK多型は北欧人の40%、日本人の20%に認められます。先生の実験でも朝型に夜型の人を合わせることは運動で、Oscillator IIを変えられますか？

A：（山仲先生）朝型に夜型の人を合わせることは理論上は可能です。その場合、Oscillator2のみを動かすのではなく中枢時計であるOscillator1も同時に動かすことが重要かと思ひます。そうでなければ2振動体間の位相関係が変化し、睡眠の質の低下等が懸念されるためです。

Q：Vandeputte先生はLight/Dark Cycleより、Fasting/feeding Cycleの影響が大きい

いと仰っていました。山仲先生は Light/Dark Cycle がまず大切だと仰っていたと思います。Light/Dark Cycle と Fasting/feeding Cycle のどちらの方が体内時計への影響が大きいのでしょうか？

A：（山仲先生）生物時計のうち、末梢時計は明暗サイクルよりも食事のサイクルの影響を強く受けますが、中枢時計については明暗サイクルの影響が大きいです。別の言い方をすると例えば明暗サイクルを 12 時間逆転させた際に中枢時計は逆転した明暗サイクルに再同調しますが、食事時刻をずらしても中枢時計は影響されません。

（ILSI Japan 横向慶子・山越純）